



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Características clínico-epidemiológicas del carcinoma de células de Merkel en una serie de 38 pacientes



M. Dañino-García*, J.J. Domínguez-Cruz, C. Pérez-Ruiz,
J. Conejo-Mir y J.J. Pereyra-Rodríguez

UGC Dermatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 27 de abril de 2018; aceptado el 9 de septiembre de 2018

Disponible en Internet el 28 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células de Merkel;
Epidemiología;
Kaplan-Meier;
Tratamiento

Resumen

Introducción: El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor cutáneo muy agresivo y de mal pronóstico, aunque la incidencia es muy baja. Existen pocas series que analicen la experiencia en un mismo centro.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados en un hospital de tercer nivel entre 2002 y 2017. Se recogieron las características epidemiológicas, clínicas, histológicas, el tratamiento y la supervivencia, y se dividió la muestra en 2 períodos para el análisis (2002-2009 y 2010-2017). Se realizó un análisis de supervivencia mediante el modelo de Kaplan-Meier y un análisis multivariante mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Se incluyó a 38 pacientes, 24 hombres y 14 mujeres, con una edad media 77,76 años. El período medio de seguimiento fue de 30,11 meses. Se observó un aumento del 116% (12 vs. 26) entre los años 2002-2009 y 2010-2017, así como una edad media más avanzada (70,92 vs. 80,92; $p < 0,05$) y un incremento de lesiones en tronco y miembros inferiores (34,62% vs. 0%). Once pacientes fallecieron debido al CCM. La supervivencia global a los 12 meses en la serie fue del 78,2% y a los 24 meses del 69,3%. Los factores asociados a mortalidad fueron la edad mayor de 70 años y la afectación ganglionar, mientras que la localización en miembros superiores y la realización de ampliación de márgenes aumentó la supervivencia. Al realizar el análisis multivariante, solo la afectación de ganglios permaneció como factor pronóstico.

Conclusiones: Se ha observado un aumento de la frecuencia en los últimos años y un cambio en la forma de presentación a edades más avanzadas y en otras localizaciones diferentes a las clásicas.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marya.1222@hotmail.com (M. Dañino-García)

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma;
Epidemiology;
Kaplan-Meier;
Treatment

Clinical and Epidemiological Characteristics of Merkel Cell Carcinoma in a Series of 38 Patients

Abstract

Background: Merkel cell carcinoma is a rare yet aggressive cutaneous tumor with a poor prognosis. Few studies have analyzed series of patients from the same hospital.

Methodology: We performed a retrospective, descriptive, observational study of all patients diagnosed with Merkel cell carcinoma at a tertiary care hospital between 2002 and 2017. We recorded epidemiological, clinical, and histologic data and information on treatments and survival. For analysis, the sample was divided into 2 groups from different periods: 2002-2009 and 2010-2017. We performed survival analysis using Kaplan-Meier curves and multivariate analysis using a Cox proportional hazards model.

Results: Thirty-eight patients (24 men and 14 women) with a mean age of 77.76 years were included. Mean follow-up time was 30.11 months. On comparing 2010-2017 with 2002-2009, we observed a 116% increase in the number of Merkel cell carcinoma cases (26 vs. 12), an older mean age at diagnosis (80.92 vs. 70.92 years, $P < .05$), and an increase in lesions located on the trunk and lower limbs (0% vs. 34.62%). Eleven patients died of Merkel cell carcinoma. Overall survival was 78.2% at 12 months and 69.3% at 24 months. In the univariate analysis, age over 70 years and lymph node involvement were associated with mortality, while tumor location on the upper extremities and wide surgical excision were associated with improved survival. Only lymph node involvement retained its prognostic significance in the multivariate analysis.

Conclusions: In this series, we observed that Merkel cell carcinoma has become more common in recent years and is now diagnosed at an older age and found in new anatomic locations.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) o carcinoma neuroendocrino cutáneo primario es un tumor cutáneo muy agresivo y de mal pronóstico, con tendencia a la recidiva locorregional y metástasis a distancia, duplicando la mortalidad del melanoma¹.

Afortunadamente, presenta una baja incidencia, por lo que existen pocas publicaciones que incluyan un número considerable de casos tratados en un mismo centro²⁻⁴.

Clínicamente, se caracteriza por ser tumores asintomáticos, de rápido crecimiento, predominio en áreas fotoexpuestas y presentarse con mayor frecuencia en pacientes ancianos e inmunodeprimidos, habiéndose desarrollado el acrónimo AEIOU (*Asymptomatic; Expanding rapidly; Immunosuppressed; Age >50; UV exposed*) para recordar estas características⁵.

Estudios recientes reflejan un incremento de su incidencia en los últimos años, llegando incluso a triplicarse en algunas series, por una parte por el aumento de los factores de riesgos asociados conocidos (fundamentalmente, envejecimiento e inmunosupresión) y, por otra, probablemente por un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de dermatólogos y patólogos^{1,6,7}.

Para el diagnóstico es imprescindible la realización de un panel inmunohistoquímico. La detección de filamentos intermedios, principalmente CK20 y marcadores neuroendocrinos como CD56, cromogranina o sinaptofisina, y la ausencia de expresión de TTF1, MASH1, CK7, proteína S-100 y antígeno leucocitario común es útil para diferenciar el CCM de otros tumores de células redondas y azules de la piel⁸.

Los objetivos de este trabajo son conocer las características demográficas y clínicas de los pacientes con CCM de nuestra población, comprobar el aumento de los casos incidentes, así como analizar los factores pronósticos clínicos que influyen en la supervivencia.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de CCM en un hospital de tercer nivel en un periodo de 16 años (2002-2017) a través de los registros electrónicos de la historia digital y la base de datos de anatomía patológica. Todos los casos fueron confirmados histológicamente. Se recogieron las características epidemiológicas, clínicas (incluyendo el acrónimo AEIOU), histológicas y tratamiento empleado, recidiva así como la supervivencia a fecha 28 de febrero del 2018, incluyendo la causa de muerte en su caso. Todos los pacientes fueron tratados según práctica clínica habitual. La mayoría de los pacientes que, sin diagnóstico clínico, fueron diagnosticados histológicamente de CCM, fueron tratados mediante una segunda cirugía con ampliación de márgenes de 1 o 2 cm tras el diagnóstico histológico. El estado general y la edad avanzada de algunos pacientes hicieron desestimar dicha ampliación. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) no se realizó de manera sistemática, habiéndose realizado en pocos casos, por lo que esta variable no ha sido incluida en el análisis. En caso de positividad de la BSGC o la aparición de adenopatía, se realizó linfadenectomía. Los casos de enfermedad local avanzada irrecesable fueron tratados mediante radioterapia locorregional, y en los casos de enfermedad diseminada con quimioterapia (régimen basados

Tabla 1 Características de los 38 pacientes con CCM

Característica	Valor
Edad, media (rango)	77,76 (34-92)
Sexo, n (%)	
Varones	24 (63,16)
Mujeres	14 (36,84)
Inmunosupresión, n (%)	
Sí	3 (7,89)
No	35 (92,11)
Antecedentes de neoplasias, n (%)	
Sí	9 (7,89)
No	21 (92,11)
Antecedentes CPNM, n (%)	
Sí	10 (26,32)
No	28 (73,68)
Sospecha inicial de Merkel, n (%)	
Sí	6 (15,79)
No	24 (84,21)
Sospecha inicial lesión maligna, n (%)	
Sí	35 (92,11)
No	3 (7,89)
Sospecha inicial, n (%)	
Espinocelular	17 (44,74)
Basocelular	10 (26,32)
Dermatofibrosarcoma	3 (7,89)
Quiste	3 (7,89)
Sarcoma partes blandas	3 (7,89)
Queratoacantoma	2 (5,26)
Estadio de presentación, n (%)	
Local	30 (78,95)
Ganglionar	8 (21,05)

CPNM: cáncer de piel no melanoma.

en carboplatino y etopósido). En el último año del estudio, aquellos pacientes refractarios a tratamiento quimioterápico recibieron tratamiento con avelumab. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas (en porcentajes) para las variables cualitativas, y la media, la desviación estándar (SD), así como la mediana y el rango, para las variables cuantitativas. Para comparar las posibles diferencias en función del tiempo, se dividió la muestra en períodos de 8 años (2002-2009 y 2010-2017). Se realizó un análisis de supervivencia mediante el modelo de Kaplan-Meier y un análisis multivariante mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Todos los datos fueron recogidos y procesados mediante el paquete estadístico IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 21.0.0.0.

Resultados

Pacientes. Se incluyó a 38 pacientes con CCM, cuyas características se resumen en la [tabla 1](#). En total se encontró a 24 hombres y 14 mujeres (63,16% vs. 37,84%), con una relación 1,7:1, siendo el 100% de raza caucásica. La edad media al diagnóstico fue de 77,76 (SD: 12,07) años, sin diferencias entre sexos, con una mediana de 82 años

(intervalo de 34 a 92 años). El período medio de seguimiento fue de 30,11 meses (SD: 36,83), con un rango entre 0 y 114 meses. Tan solo 3 (7,89%) pacientes presentaban algún tipo de inmunodepresión (síndrome linfoproliferativo, síndrome mieloproliferativo y trasplante cardiaco) y 9 (23,67%) antecedentes de neoplasias (4 hematológicas, 3 cáncer colorrectal y un caso de adenocarcinoma de glándula salival, próstata, vejiga y laringe, presentando un paciente 3 neoplasias). Diez pacientes (26,32%) presentaban antecedentes personales de cáncer cutáneo no melanoma.

En el momento del diagnóstico solo se sospechó CCM en 6 de los pacientes (15,79%). No obstante, en el 92% la sospecha clínica inicial fue de lesión maligna y solo un 8% se diagnosticó como lesión benigna inicialmente. El diagnóstico de sospecha más frecuente fue el carcinoma espinocelular (44,74%) seguido del carcinoma basocelular (26,32%), dermatofibrosarcoma protuberans, lesiones inflamatorias benignas y sarcoma de partes blandas (7,89%), y, por último, con el queratoacantoma (5,26%).

Características tumorales. En la mayoría de los casos, el CCM se ha presentado como una lesión tumoral única, con un tamaño medio de 3,89 cm (SD: 2,90) mediana de 2,8 cm y un rango comprendido entre 0,5 y 12 cm, asintomática en el 90% de los casos, ulcerada (60,52%) y con un rápido crecimiento en menos de 3 meses (55,26%) ([tabla 2](#)).

Las localizaciones más frecuentes fueron la cabeza y los miembros superiores (34,21% en ambos casos), seguidos por los miembros inferiores (15,79%), el tronco (7,89%) y finalmente los glúteos (2,63%). En 2 pacientes no se identificó tumor primario cutáneo (5,26%). Dos tercios de las lesiones asentaban en áreas fotoexpuestas.

Inmunohistoquímicamente, las células de Merkel mostraron características epiteliales y neuroendocrinas con positividad para citoqueratina 20 (31/33; 93,94%), para cromogranina (25/31; 80,65%) y para sinaptofisina (19/25; 76,00%). Sin embargo, la citoqueratina 7 y sobre todo el TTF-1 han resultado negativas en la mayoría de los pacientes (16/21; 76,19%, y 20/22; 90,91%, respectivamente).

En el momento del diagnóstico, solo 8 pacientes (21,05%) presentaban afectación ganglionar, frente al 78,95% que presentaban solo afectación local. Ninguno de los casos presentó metástasis a distancia al inicio.

En cuanto al tratamiento, en la mayoría de los pacientes se empleó al inicio cirugía convencional (n=35) con posterior ampliación de los márgenes de entre 1 a 2 cm en los casos en los que fue posible por la edad y localización (n=15), asociada a radioterapia locorregional (n=14) y a quimioterapia basada en esquemas de carboplatino y etopósido (n=7) en los casos de tumores o adenopatías no resecaados en su totalidad, irresecaables o en recaídas a lo largo de la enfermedad. Además, 2 pacientes han recibido tratamiento con avelumab, tras fracaso de la quimioterapia.

Análisis por períodos. Al dividir la muestra en 2 períodos de años, 2002-2009 y 2010-2017, se observó un aumento del 116% de casos entre ambos períodos (12 vs. 26), así como unas características clínicas diferentes: por una parte, una edad media significativamente más avanzada (70,92 vs. 80,92; p<0,05) y por otra un cambio en la localización, ya que en el primer período todas las lesiones excepto 2 aparecieron en cabeza y miembros superiores (75%) y ninguna en tronco y miembros inferiores; sin embargo, en el

Tabla 2 Características tumorales

Localización, n (%)	
Cabeza	13 (34,21)
Miembros superiores	13 (34,21)
Miembros inferiores	6 (15,79)
Tronco	3 (7,89)
Ganglionar	2 (5,26)
Glúteos	1 (2,63)
Tamaño, n (%)	
< 1	5 (13,16)
1-2	4 (10,53)
> 2	27 (71,05)
No especificado	2 (5,26)
Tamaño, cm (n=36), media (rango)	3,89 (0,5-12)
Ulceración, n (%)	
Presente	23 (60,52)
Ausente	15 (39,48)
Crecimiento, n (%)	
Rápido (< 3 meses)	21 (55,26)
Lento (> 3 meses)	17 (44,74)
Tratamiento, n (%)	
Cirugía solo	18 (47,37)
Cirugía + RT	10 (26,32)
Cirugía + RT + QT	3 (7,89)
Cirugía + QT	2 (5,26)
Cirugía + RT + QT + IT	1 (2,63)
Cirugía + QT + IT	1 (2,63)
RT + QT	1 (2,63)
QT	1 (2,63)
Ninguno	1 (2,63)
Recidiva local (n=35), n (%)	
Sí	10 (28,57)
No	28 (71,43)
Recidiva local, meses, mediana (rango)	5,5 (1-25)

IT: inmunoterapia; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

segundo se observó un incremento de lesiones en tronco y miembros inferiores (34,62%), aunque sigue predominando la localización de cabeza y miembros superiores (61,54%) (tabla 3).

Supervivencia. A lo largo del período de seguimiento, recidivaron 10 de los 35 pacientes que se sometieron a cirugía (28,57%). La mediana de tiempo de recurrencia fue de 5,5 meses.

Al final del período de seguimiento, 17 (44,74%) pacientes habían fallecido, entre los cuales 11 (28,95%) pacientes debido al CCM y 6 (15,79%) por otras causas. La supervivencia específica en la serie fue del 78,2% a los 12 meses y del 69,3% a los 24 meses (fig. 1). Separando

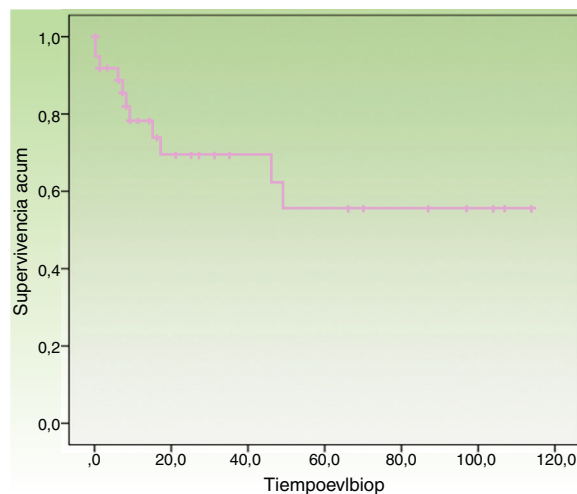


Figura 1 Curva de supervivencia específica.

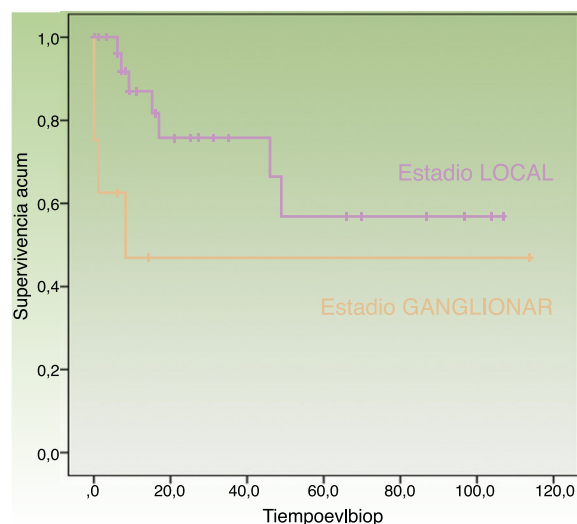


Figura 2 Curva de supervivencia específica según estadio.

por estadios, la supervivencia específica fue del 87,0% a los 12 meses para estadios localizados al diagnóstico frente a 46,90% a los 12 meses para estadios ganglionares (fig. 2).

En el análisis univariante ha resultado estadísticamente significativa la edad al diagnóstico, asociándose los pacientes mayores de 70 años a mayor mortalidad ($p=0,049$). También se ha relacionado con mejor pronóstico la localización en miembros superiores ($p=0,005$) (fig. 3), presentando estos pacientes una supervivencia del 100% a pesar de tener mayor tamaño medio (4,64 cm [SD: 3,98] miembros superiores vs. 3,60 cm [SD: 2,41] otras localizaciones). Otros factores que se han relacionado con mayor supervivencia son la realización de ampliación de márgenes (para cualquier

Tabla 3 Distribución de casos y edad en los 2 períodos del estudio

Período	N.º casos	Media edad	Rango	Cabeza/MMSS	Tronco/MMII
2002-2009	12	70,92, SD:16,64	34-92	9/12 (75,00%)	0/12 (0%)
2010-2017	26	80,92, SD:7,80	59-90	16/26 (61,54%)	9/26 (34,62%)

MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores.

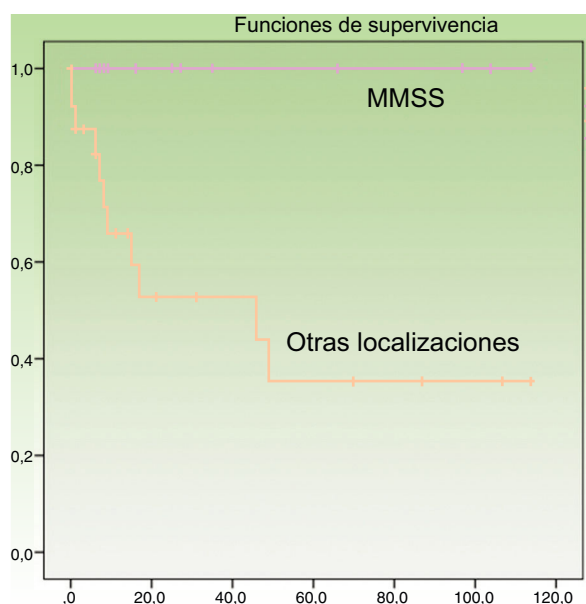


Figura 3 Curva de supervivencia específica según localización. MMSS: miembros superiores.

margen) tras la cirugía ($p=0,011$) y la ausencia de afectación ganglionar en cualquier momento de la enfermedad ($p=0,023$). Además se ha objetivado mayor supervivencia en el sexo femenino aunque sin alcanzar la significación estadística. Al realizar el análisis multivariante, mediante el modelo regresión de Cox, en el que se incluyeron estas 4 variables significativas, solo la afectación de ganglios permaneció como factor pronóstico independiente de manera estadísticamente significativa.

Discusión

El CCM es un tumor muy poco frecuente, con pocas series de casos tratados en un mismo centro publicadas^{9,10}. La serie más numerosa recoge a 9.387 pacientes procedentes de más de 1.000 hospitales de EE. UU.⁹. Las series españolas son escasas^{11,12}, siendo la mayor la del Instituto Valenciano de Oncología, que recoge 48 casos presentados como póster en el 43.º Congreso Nacional del año 2015¹³. En la serie que se presenta se recogieron un total de 38 casos en un período de 16 años, siendo por lo tanto una de las más numerosas.

Además de ser un tumor poco frecuente, tiene una apariencia inespecífica, incluso en ocasiones un aspecto benigno, por lo que la sospecha clínica inicial es poco habitual. Por ello, en 2008, Heath et al.⁵ crearon el acrónimo AEIOU con el fin de intentar resumir las características clínicas más importantes del CCM y de esta forma no retrasar el diagnóstico. *A* asintomático, *E* expansión rápida, *I* inmunodepresión, *O* (*older*) mayor de 50 años y *U* relacionado con exposición ultravioleta. La presencia de 3 o más de estas características son altamente sensibles para diagnosticar el tumor, ya que el 89% de los pacientes del grupo de Heath y en el 87% de pacientes de nuestra serie presentaban 3 o más criterios del AEIOU. Además del papel que desempeñan las radiaciones ultravioleta y la inmunodepresión en la patogenia, se ha descubierto en el año 2008 la

implicación del poliomavirus, estando presente hasta en el 80% de los tumores¹⁴.

El perfil básico demográfico de la presente serie es concordante a lo descrito en la literatura, aunque destaca en nuestro estudio una mayor proporción de tumores en miembros superiores (34% vs. 24%)⁹ y una mayor cantidad de tumores ulcerados que lo que se describe en la literatura (61% vs. 10,6%)¹⁰. Los pacientes también han presentado estadios más localizados a los reflejados en otras series (79% vs. 65%)⁹. Es destacable que en el segundo período de años (2010-2017) ha aparecido un mayor número de tumores, al igual que lo descrito en la literatura con un aumento de la incidencia en los últimos años^{8,15,16}, una mayor edad media de presentación y en localizaciones diferentes de cabeza y miembros superiores, muy escasas en el primer período. Este aumento de incidencia parece relacionarse con el aumento de la población de riesgo con una población más envejecida, inmunodeprimida y fotoexpuesta, y también con un mayor conocimiento del tumor por parte del dermatólogo y del patólogo, con el uso de nuevas técnicas inmunohistoquímicas⁶. La mayor edad media de presentación y el aumento de número de casos en los últimos años que se ha detectado en la presente serie no han sido descritos previamente en la literatura.

Los principales factores clínicos relacionados con buen pronóstico en el CCM son el sexo femenino, la localización en miembros superiores, tumor primario nodal sin lesión cutánea, tumores menores de 2 cm y ausencia de afectación ganglionar y metastásica, así como ausencia de inmunodepresión entre otros⁸. Nuestros pacientes con tumores en miembros superiores también han tenido mejor pronóstico, a pesar de tener mayor tamaño tumoral. Esta asociación ya ha sido descrita previamente¹⁰. Aunque no se ha determinado por completo la causa de este mejor comportamiento, se ha visto que los tumores en esta localización se asocian a mayor presencia de poliomavirus respecto a otras localizaciones, hecho que también se ha relacionado con mayor supervivencia¹⁷. Por otra parte, han presentado mayor mortalidad los mayores de 70 años y aquellos pacientes con afectación ganglionar¹⁸. Aquellos pacientes que se intervinieron en un segundo tiempo para realizar ampliación de márgenes (entre 1 y 2 cm) también tuvieron menor mortalidad.

Hasta hace poco, no disponíamos de tratamientos médicos específicos para el CCM, por lo que se empleaban regímenes de quimioterapia convencional que tenían una efectividad limitada. En los últimos años han apareciendo nuevos tratamientos inmunoterápicos como el pembrolizumab¹⁹, y más recientemente el avelumab²⁰, ya aprobados para el tratamiento del CCM metastásico, que presentan tasas de respuesta completas o parciales de hasta el 56% de los casos. Dos pacientes con progresión ganglionar han recibido tratamiento con avelumab como segunda línea tras la quimioterapia clásica, aunque con un tiempo de seguimiento inferior a 6 meses, por lo que no es posible valorar la respuesta.

Para concluir presentamos una serie de 38 casos de CCM. Se ha observado un aumento de la frecuencia en los últimos años con un posible cambio de tendencia en la forma de presentación a edades más avanzadas y en otras localizaciones diferentes a las clásicas, hasta ahora no objetivada por ningún estudio español. La supervivencia de nuestros pacientes

viene determinada por la edad, la localización, la ampliación de márgenes y la afectación ganglionar. Es importante cuando nos encontremos ante una lesión que tenga 3 o más criterios del AEIOU pensar en el CCM dentro del diagnóstico diferencial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cogshall K, Tello TL, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review. Part 1. Pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:433–42.
2. Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Pérez Bueno F, Alsina Maqueda M, Vilardell Gil L, Izquierdo Font A. Carcinoma de células de Merkel cutáneo: incidencia y supervivencia poblacional, 1995-2005. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:701–3.
3. Rubió-Casadevall J, Hernandez-Pujol AM, Ferreira-Santos MC, Morey-Esteve G, Vilardell L, Osca-Gelis G, et al. Trends in incidence and survival analysis in non-melanoma skin cancer from 1994 to 2012 in Girona Spain: A population based study. *Cancer Epidemiol*. 2016;45:6–10.
4. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318–28.
5. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: The AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:375–81.
6. Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017;71:53–69.
7. American Academy of Dermatology. Increasing incidence of rare skin cancer. *ScienceDaily*. 2018 [consultado 16 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/02/180216174658.htm>.
8. Llombart B, Requena C, Cruz J. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y estadificación. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:108–19.
9. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3564–71.
10. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: A population based study. *J Cutan Pathol*. 2010;37:20–7.
11. Ruiz R, Blasco J, Merino J, Linares J, Naranjo R. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de 6 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:300–4.
12. Marcoval J, Ferreres JR, Penín RM, Pérez D, Viñals JM. Merkel cell carcinoma: Differences between sun-exposed and non-sun-exposed variants —A clinical analysis of 36 cases. *Dermatology*. 2014;229:205–9.
13. Llombart B, Andrés A, Cruz J, Nagore E, Requena C, Serra-Guillén C, et al. Carcinoma de células de Merkel: estudio clínico-patológico de 48 casos, 43.º Congreso Nacional de Dermatología, Sevilla 2015.
14. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319:1096–100.
15. Zaar O, Gillstedt M, Lindelöf B, Wennberg-Larkö AM, Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1708–13.
16. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zervos EE. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel cell carcinoma in the United States. *Am Surg*. 2015;81:802–6.
17. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böhling T, Joensuu H. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:938–45.
18. Bob A, Nielen F, Krediet J, Schmitter J, Freundt D, Terhorst D, et al. Tumor vascularization and clinicopathologic parameters as prognostic factors in Merkel cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:1999–2010.
19. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374:2542–52.
20. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1374–85.